UNIVERSITÉ PAUL SABATIER TOULOUSE
U. E. R. DES SCIENCES MÉDICALES

Année 1973 Thèse n° 269

THÈSE

pour le DOCTORAT D'ÉTAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

en juillet 1973

par

Gérard AUBERDIAC

Contribution à l'Étude De la Résistance Primaire des Mycobactéries aux Antibiotiques

---

Membres du Jury	Mr	DELAUDE	Président
	Mme	M. B. LARENG	Assesseur
	MM.	G. LARROUY	Assesseur
		A. JOVER	Assesseur
	Mme	J. PUEL	Suppléante

TOULOUSE
Imprimerie de Virginie
10, chemin de Perpignan

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549604_0050

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER TOULOUSE
U. E. R. DES SCIENCES MÉDICALES

Année 1973 Thèse n° 269

THÈSE

pour le DOCTORAT D'ÉTAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

en juillet 1973

par

Gérard AUBERDIAC

Contribution à l'Étude De la Résistance Primaire des Mycobactéries aux Antibiotiques

---

Membres du Jury	Mr	DELAUDE	Président
	Mme	M. B. LARENG	Assesseur
	MM.	G. LARROUY	Assesseur
		A. JOVER	Assesseur
	Mme	J. PUEL	Suppléante

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PAUL SABATIER

Président de l'Université	M. LARENG
1e Vice-Président	M. MATHIS
2e Vice-Président	M. MARTIN

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales Toulouse-Purpan	M. MONNIER
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales Toulouse-Rangueil	M. ENJALBERT

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. CALVET
Doyen honoraire	M. BRUSTIER
Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Professeur honoraire	M. VALLOIS
Professeur honoraire	M. TAPIE
Professeur honoraire	M. DELAS
Professeur honoraire	M. RISER
Professeur honoraire	M. BUGNARD
Professeur honoraire	M. VINCENT
Professeur honoraire	M. MOREL
Professeur honoraire	M. BOUISSET
Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. JAHIER
Professeur honoraire	M. SENDRAIL
Professeur honoraire	M. PONS
Professeur honoraire	M. SOREL

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique	M. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	M. GEDEON	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMOUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. PASQUIE	Purpan
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologie	M. FICAT	Rangueil
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil
Cliniques des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. BAZEX	Purpan
Clinique des Maladies des Voies urinaires	M. LHEZ	Rangueil
Cliniques des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile et Puériculture	M. DALOUS	Purpan
Clinique Médicale de la première enfance	M. REGNIER	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil
Clinique Odonto-Stomatologique	M. CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI	Rangueil
Clinique O.R.L. et Chirurgie maxillo-faciale	M. CALVET	Purpan
Clinique de Pneumo-phtisiologie	M. DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE R.	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES	Purpan
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	M. FABRE J.	Purpan
Anatomie Appliquée	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B	M. BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil
Chimie Biologique	M. VALDIGUIE P.	Purpan
Electro-Radiologie	M. MARQUES	Rangueil
Embryologie Générale	M. BROUSSY J.	Purpan
Hématologie	M. BIERME	Rangueil
Histologie	M. BIMES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. DENARD	Purpan
Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. PLANQUES	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. BOULARD	Purpan
Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISSET	Rangueil
Séméiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE J.	Purpan
Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU	Rangueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Dermatologie-Vénéréologie	M. DUPRE	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan
Neurologie et Neuro-Psychologie	M. RASCOL	Purpan
Oto-Rhino-Laryngologie	M. CLAUX	Rangueil
Physiologie et Pharmacologie	M. MONTASTRUC	Rangueil
Pneumo-Phtisiologie	M. MIGUERES	Rangueil
Médecine Interne	M. LE TALLEC	Rangueil
Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.B.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Carcinologie	M. ESTRADE	Purpan
Chirurgie Générale	M. GAUBERT	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil
Médecine Légale	M. GREZES-RUEFF	Purpan
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO J.	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil
Ophtalmologie	M. BEC	Purpan
Physiologie	M. GERAL	Rangueil

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie Pathologique	M. RUMEAU J.L.	Rangueil
Anésthésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan
Cancérologie	M. CARTON M.	Rangueil
Cardiologie	M. BERNADET	Rangueil
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT J.	Rangueil
Chirurgie Générale	M. GOUZI	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER G.	Rangueil
Hépato-Gastro-Entérologie	M. PASCAL	Purpan
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan
Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Néphrologie	M. CONTE J.	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
Neurologie	M. GUIRAUD-CHAUMEL	Purpan
O.R.L.	M. LACOMME	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique	M. UTHEZA G.	Purpan
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-Phtisiologie	M. ALBAREDE J.L.	Purpan
Pneumo-Phtisiologie	M. JOVER	Rangueil
Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Radiologie	M. COMBES P.	Purpan
Radiologie	M. PUTOIS	Purpan
Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	M. SALVADOR M.	Purpan
Urologie	M. PONTONNIER F.	Purpan

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université	M. PRINEAU

Liste arrêtée le 2 Avril 1973

L'Université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats. (Délibération en date du 12 Mai 1891)

A mes Parents

A tous les miens

A mes Amis

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le PROFESSEUR A. DELAUDE

Professeur de Clinique de Pneumo-Phtisiologie
Médecin des Hôpitaux

Vous avez facilité par votre accueil la réalisation de ce travail

Vous nous faites le grand honneur de présider notre jury de thèse

Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THÈSE

Madame le PROFESSEUR M. B. LARENG

Professeur de Bactériologie et de Virologie
Biologiste des Hôpitaux

Pour la précision et l'efficacité de votre enseignement.
En témoignage de l'honneur que vous nous avez fait, en nous confiant la réalisation de ce travail et pour l'accueil particulièrement bienveillant que vous nous avez réservé :

Qu'il nous soit permis de vous assurer ici de notre fidèle et respectueux attachement.

Monsieur le PROFESSEUR C. LARROUY

Maître de Conférences Agrégé de Parasitologie
Biologiste des Hôpitaux

Nous avons apprécié la clarté et le dynamisme de votre enseignement
Pour la gentillesse que vous avez manifesté à notre égard :

Nous nous félicitons de vous avoir pour juge et de pouvoir vous exprimer notre gratitude.

Monsieur le DOCTEUR A. JOVER

Maître de Conférences Agrégé de Pneumo-Phtisiologie
Médecin des Hôpitaux

Vous nous faites l'honneur de bien vouloir juger cette thèse
Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance

Madame J. PUEL

Chef de Travaux Délégué chargé de cours à l'U.P.S.
Assistant des Hôpitaux

Vous nous avez guidé dans notre travail, nous avons profité de vos conseils.
Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance

A Monsieur le DOCTEUR J. P. SEGUELA

Chef de Travaux Délégué chargé de Cours à l'U.P.S.
Assistant des Hôpitaux

Avec notre gratitude pour l'accueil que vous avez toujours su nous réserver, et les multiples conseils que vous nous avez prodigués.

A Mademoiselle le DOCTEUR M. GALTIER

Assistante des Hôpitaux

Avec notre reconnaissance pour l'aide qu'elle nous a apportée dans l'élaboration de cette thèse.

INTRODUCTION

Chapitre I : LES METHODES

- la méthode des concentrations absolues
- la méthode des rapports de résistance
- la méthode des proportions de Canetti
- la méthode de Bretey

Chapitre II : LES RESULTATS

Chapitre III : DISCUSSION

- Influence de la nationalité
- Influence de l'âge
- Nature de la résistance primaire

A. Rappel génétique

- la mutation
- les transferts génétiques

B. La résistance primaire à chacun des antibiotiques étudiés

- la Streptomycine
- l'Isoniazide
- la Rifampicine
- l'Ethambutol

Chapitre IV : CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Découverts pour les germes banaux, les phénomènes de résistances aux antibiotiques ont été aussi mis en évidence pour le bacille de Koch dès l'apparition de substance active contre ce germe.

En effet, en 1946, YOUMANS et Coll. constatèrent l'existence de bacilles streptomycino résistants.

DELAUDE et KARLSON, en 1949, ont isolé des bacilles tuberculeux résistants au P.A.S. ; depuis lors, la découverte d'un nouveau médicament antituberculeux a été suivie de la découverte de bacilles résistants à ce nouveau produit.

Les bacilles tuberculeux peuvent devenir résistants aux drogues pendant le traitement que subit le malade porteur.

La résistance est alors appelée "résistance acquise".

Au contraire, les bacilles tuberculeux peuvent être d'emblée résistants à un ou plusieurs antibiotiques sans que le malade n'ait jamais été traité par aucune substance antibacillaire.

Ce phénomène est appelé "résistance primaire".

La résistance primaire est un phénomène important en tuberculose et de nombreuses enquêtes lui ont été consacrées.

L'enquête présentée ici concerne les souches isolées au Laboratoire de Microbiologie II pendant les années 1971 et 1972.

° ° °

Chapitre I

LES METHODES

La technique utilisée est basée sur le principe de la "méthode des concentrations absolues".

La résistance d'une souche est définie par la croissance d'un nombre donné de colonies en présence d'une concentration d'antibiotique fixée à l'avance et déterminée par l'étude d'un grand nombre de souches sauvages.

L'emploi d'un inoculum standard permet par comparaison avec des souches de référence de déterminer la limite entre souches résistantes et souches sensibles.

Une souche sera considérée comme résistante quand un pourcentage X de la population bacillaire totale se développera en présence des concentrations d'antibiotiques sur lesquelles les germes sensibles sont incapables de cultiver.

Le degré de résistance est donné par la concentration d'antibiotique la plus élevée sur laquelle pousse un nombre minimum de colonies.

DELAUDE, FELDMAN, KARLSON et NEEDHAM (50), ont mis au point une gelose au jaune d'oeuf destinée à l'isolement des germes résistants. La préparation de ce milieu se déroule en deux temps ; la première phase correspond à la préparation de la gelose, dans la seconde phase, un jaune d'oeuf est incorporé au milieu déjà préparé.

Milieux de culture

La préparation de la gelose : les auteurs utilisent la formule suivante : extrait de boeuf, 3 g ; peptone, 10 g ; Chlorure de Sodium, 8 g ; Agar, 10 g ; Glycérine, 10 cm^3 ; le pH est ajusté à 7.

L'ensemble est plongé dans un bain-marie jusqu'à homogénéisation.

120 ml de cette gélose sont répartis dans des flacons de 200 ml.

Ces derniers sont ensuite stérilisés à l'autoclave, puis conservés à +4°, ou à la température du Laboratoire ; le milieu gélosé de base est remplacé au Laboratoire par un milieu comprenant 46 g de poudre Difco par litre d'eau, auquel on ajoute 20 ml de glycérine.

La préparation est la même que celle préconisée par les auteurs déjà cités.

Pour être utilisés, les flacons sont portés dans un bain-marie afin de faire fondre la gelose qu'ils contiennent

Quand celle-ci est bien homogène, on ramène les flacons à 56°, puis un jaune d'oeuf est incorporé au milieu.

La préparation du jaune d'oeuf : l'oeuf de poule frais est lavé en eau savonneuse, 15 minutes, puis plongé dans un bain d'Alcool à 70°.

La coque de l'oeuf est ensuite brisée avec une pince stérile, le blanc est retiré et le jaune homogénéisé avec la pince. Il est ensuite incorporé à la gelose à 56°.

Le volume du jaune d'oeuf est estimé à 15 ml.
Le volume de la gelose est donc de 135 ml.

La préparation des antibiotiques : en même temps que le jaune d'oeuf, on ajoute une quantité d'antibiotique permettant d'obtenir la concentration finale désirée (tableau 1).

On agite afin de bien homogénéiser le milieu, la mousse formée est éliminée en versant tout le contenu du flacon dans un autre flacon stérile. Ensuite 5 ml de milieu sont répartis dans les tubes où seront réalisé les tests.

Ensemencement

Il est fait à partir d'une suspension de bacille comprenant 1 mg de bacille par ml.

Pour cela, quelques colonies de la souche à tester sont broyées en présence d'eau distillée dans un agitateur à billes de verre, afin de séparer les bacilles qui ont tendance à se regrouper.

La teneur de la suspension en bacilles est jugée en la comparant à une suspension de B.C.G. étalon à 1 mg/ml.

0,10 ml de suspension sont inoculés par tubes.

Les tubes sont capuchonnés avec un tampon imperméable afin d'éviter la dessication du milieu et sont placés à l'étuve à 37°.

-:-

Cette technique, qui a d'abord été mise au point pour la Streptomycine et pour le P.A.S. (50) (25), a été ensuite adaptée pour tous les antituberculeux. Trois concentrations sont testées par antibiotique.

Cette technique comporte de nombreux avantages :

- les variations dans la quantité de bacilles ensemencés (0,1 mg à 0,01 mg), ne modifient guère les résultats ainsi que l'ont montré des travaux précédents (25) ;

- les drogues antibacillaires incorporées au dernier moment dans le milieu sont exposées à une température de 56° et peu de temps ; elles conservent donc toute leur activité ;

- la méthode est beaucoup plus rapide que les autres techniques en milieu solide puisqu'elle permet de donner un résultat en 14 jours.

L'inconvénient de la méthode réside dans la difficulté de standardiser l'inoculum.

Lecture

La lecture se fait après 14 jours d'étuve.

Les souches qui donnent une culture comparable au témoin sont considérées comme résistantes à la concentration d'antibiotique sur laquelle elles ont cultivé.

- Sont considérées comme sensibles les souches dont la croissance en présence de la concentration critique d'antibiotique (tableau 2) est nulle ou négligeable (moins de 10 colonies).

- Sont considérées comme partiellement résistantes les souches sont la culture en présence de la concentration critique d'antibiotique est supérieure à 10 colonies, mais inférieure au témoin.

...

Deux types de modifications sont utilisées :

- les premières concernent les milieux de culture. V. MONTALBINE (58) utilise le milieu de Steenken et Smith, mais d'autres auteurs utilisent le milieu de Loweinstein Jensen, ou le milieu 7 H_{10} (Karlson).

- L'activité d'un antituberculeux n'est pas constante s'il est mis en présence de milieux différents (32) et les concentrations critiques des antituberculeux doivent être adaptées au milieu.

Ainsi (32) (58), la Streptomycine et l'Acide

ISONIAZIDE	0,08 mcg	0,35 mcg	1,45 mcg	
STREPTOMYCINE	15 mcg	10 mcg	20 mcg	
RIFAMPICINE	0,5 mcg	2,5 mcg	5 mcg	20 mcg
ETHAMBUTOL	2 mcg	5 mcg	10 mcg	
ETHIONAMIDE	2 mcg	5 mcg	10 mcg	
KANAMYCINE	10 mcg	20 mcg	50 mcg	
P.A.S.	0,06 mcg	0,25 mcg	8 mcg	
CYCLOSERINE	20 mcg	40 mcg	80 mcg	
VIOCINE	10 mcg	20 mcg	50 mcg	

Tableau 1 : Concentrations d'Antibiotiques par ml
(Milieu de Herrold)

ISONIAZIDE	0,35 mcg/ml
STREPTOMYCINE	10 mcg/ml
RIFAMPICINE	2,5 mcg/ml
ETHAMBUTOL	5 mcg/ml
TRECATOR	5 mcg/ml
KANAMYCINE	20 mcg/ml
CYCLOSERINE	40 mcg/ml
VIOCINE	20 mcg/ml

Tableau 2 : Concentrations critiques

Para Amino Salycilique sont plus actifs dans les milieux de Loweinstein Jensen que dans les milieux de Steenken. Par contre, la Rifampicine est en partie inactivée par le milieu de Loweinstein (32).

- Le second type de modifications porte sur la réalisation pratique du test ; V. MONTALBINE a décrit (58) une méthode permettant de pratiquer les tests de sensibilité dans des plateaux de plastique.

Cette technique aurait l'avantage d'être plus économique que la méthode en tube de verre.

METHODE DES RAPPORTS DE RESISTANCE

"La résistance est définie par le rapport de la concentration minima inhibitrice de l'antibiotique sur la souche étudiée à celle d'une souche de référence choisie comme représentative des souches normales".

La souche de référence est la souche $H_{37}\ R_V$

Exemple : cas de la Streptomycine.

La souche à tester est mise en présence des concentrations suivantes de Streptomycine :

8, 16, 32, 64, 1024 y/ml de milieu

La souche sauvage : $H_{37}\ R_V$

2, 4, 8, 16 y/ml.

La souche est dite :

- sensible si le taux de résistance est inférieur ou égal à 2
- résistante si le rapport est supérieur ou égal à 8.

Entre ces deux taux critiques, le test doit être refait.

Si le chiffre obtenu est toujours supérieur à 2, la souche sera classée comme résistante et sensible dans le cas contraire.

Cette méthode présente trois inconvénients :

- l'inoculum doit être standardisé comme pour la méthode précédente ;

- cette technique nécessite une grande quantité de milieu, l'inoculum est double et le risque d'erreur est multiplié par deux ;

- il est nécessaire de recommencer les tests bien plus fréquemment qu'avec la première méthode (4).

METHODE DES "PROPORTIONS", de CANETTI, RIST et GROSSET

Elle consiste à faire le test de sensibilité avec deux dilutions bacillaires, choisies de telle façon qu'elles répondent aux deux exigences suivantes :

- contenir un nombre de bacilles suffisamment élevé pour être représentatives de la souche étudiée ;

- permettre d'obtenir avec l'une ou l'autre dilution des colonies en nombre comptable.

Les colonies obtenues sur tube témoin, sans drogue, indiquent le nombre de germes de l'inoculum.

Les colonies obtenues sur les tubes contenant différentes concentrations d'antibiotiques, représentent les seuls bacilles résistants.

Le rapport des secondes aux premières permet de déterminer la proportion de bacilles résistants, présents dans la souche étudiée :

- en deçà d'une certaine proportion critique, préalablement déterminée par l'étude de nombreuses souches sauvages : la souche est dite sensible ;

- elle est considérée comme résistante si cette proportion critique est dépassée (tableau 3).

Cette méthode permet de réaliser une étude statistique des populations bactériennes ; elle est donc théoriquement plus précise que les méthodes précédemment citées.

Elle est d'ailleurs utilisée comme méthode de référence, et permet de plus la pratique du test direct. Mais cette méthode présente l'inconvénient d'inactiver partiellement certains antibiotiques (le Lirzin). De plus, elle est complexe et longue, cet inconvénient ayant été atténué par CANETTI et GROSSET (7) ; enfin, les délais de lecture sont longs (six semaines).

METHODES EN MILIEU LIQUIDE de BRETEY

Elle vise à objectiver les modifications métaboliques dues à l'inhibition de la culture des germes par l'antibiotique.

Cet auteur dose la quantité de CO_2 dégagée par les germes placés dans des flacons sans antibiotique, et celle dégagée par les germes soumis à l'action des antibiotiques, à concentrations différentes.

De la comparaison des deux résultats, il déduit la quantité de germes résistants.

Le procédé est rapide (7 jours), mais délicat, nécessitant un appareillage complexe.

CONCLUSION

V. MONTALBINE (58) a montré en comparant la méthode des concentrations absolues et la méthode des proportions, que les deux techniques permettaient une évaluation similaire de la sensibilité des souches bactériennes aux antibiotiques.

Les souches envoyées au C.E.R.P. donnent des résultats sensiblement identiques à ceux trouvés au Laboratoire, bien que les deux méthodes soient différentes.

De plus, les souches résistantes sont testées par la méthode des proportions.

ANTIBACILLAIRES	Concentrations d'anti-bacillaires testés (mcg/ml)	Proportions critiques de colonies poussant à ces concentrations
RIFAMPICINE	10 20 40	50 % 2 % 1 %
ISONIAZIDE	0,1 0,2 1	10 % 1 % 0,1 %
ETHIONAMIDE	10 20 30	50 - 100 % 10 % 1 %
ETHAMBUTOL	1 2 3	100 % 1 % 1 %
CYCLOSERINE	20 30 40	50 - 100 % 10 % 1 %
KANAMYCINE	10 20	50 - 100 % 10 %
STREPTOMYCINE	2 4 10	50 - 100 % 1 % 0,1 %
VIOCINE	20 30 40	50 - 100 % 10 % 1 %
P.A.S.	0,25 0,5 1	10 % 1 % 0,1 %

Tableau 3 : Critères de résistances selon la méthode des proportions de : G. CANETTI - N. RIST et J. GROSSET.

Chapitre II

LES RESULTATS

Seules les souches isolées à partir de malades n'ayant jamais été traités par les antibacillaires ont été retenues.

Comme les informations cliniques connues concernaient les seuls malades hospitalisés dans le C.H.U., les résultats présentés ne concernent que les souches isolées dans le C.H.U., à l'exclusion de celles isolées dans les Hôpitaux ou les Laboratoires extérieurs.

Dans ces conditions, 266 souches de Mycobactéries ont été décomptées. Elles correspondent aux années 1971 et 1972.

1. Le tableau 4 donne une idée de l'échantillonnage.

- le pourcentage de malades de sexe masculin (76 %) est presque trois fois supérieur à celui des malades de sexe féminin (24 %) ;

- 72 % des malades sont nés en France,
  13 % sont originaires d'Afrique du Nord
  11 % correspondent aux Espagnols et Portugais regroupés puisqu'issus de la Péninsule Ibérique,
  les 3 % restant sont représentés par huit Italiens et un Malgache.

2. Les souches de Mycobacterium tuberculosis recueillies ont été testées sur tous les antibacillaires déjà cités (tableau 1).

La sensibilité au P.A.S., à la Viocine et à la Cyclosérine n'est recherchée que sur demande spéciale du clinicien, car ces antituberculeux ne sont plus utilisés couramment.

Sur 266 souches testées, 19 ont été classées résistantes ; le taux de résistance primaire est donc de 7,1 %.

- 80 % des souches résistantes le sont à un seul antibiotique,
- 15 % à deux antibiotiques
- 5 % à trois (tableau 5).

La résistance à la Streptomycine arrive en tête des résistances (tableaux 5 et 6), huit souches sont résistantes à la Streptomycine seule, et trois autres souches sont résistantes à la Streptomycine et à un autre antibiotique.

La résistance à l'Isoniazide vient ensuite en deuxième position ; quatre cas de résistance isolée sont retrouvés et deux cas où la résistance est associée à une ou deux autres drogues, dont la Rifampicine et à l'Ethambutol.

Une seule souche est résistante à la fois à la Streptomycine et l'Isoniazide.

Une seule souche est résistante à l'Ethionamide seul et deux souches résistent à l'Ethionamide associé à un autre antibiotique. Dans un de ces deux derniers cas, la résistance était "limite".

La résistance aux nouveaux antibacillaires :

Rifampicine et Ethambutol, est rare (un cas pour la Rifampicine et deux cas pour l'Ethambutol).

3. Les niveaux des résistances sont généralement bas, ce qui est le propre de la résistance primaire (tableau 7).

4. 5 % des malades ne présentant pas de caverne pulmonaire, mais un ou plusieurs infiltrats, sont porteurs de souches résistantes, par contre 14 % des sujets atteints de une ou plusieurs cavernes, hébergent des germes résistants (tableau 8).

5. Le taux de résistance primaire varie d'une façon importante quand on tient compte du pays d'origine du malade (tableau 9).

Ainsi, pour les sujets nés en France, le taux est de 4,6 % et 17 % pour ceux originaires d'Afrique du Nord, et 13 % pour les Espagnols et Protugais.

	Nombres	Pourcentages
Souches résistantes à un ou plusieurs antibiotiques	19	7,1 %
Souches sensibles	247	92,9 %
TOTAL	266	100 %
Malades de sexe masculin	203	76 %
Malades de sexe féminin	63	24 %
PAYS D'ORIGINE		
France	192	72 %
Afrique du Nord	35	13 %
Espagne et Portugal	30	11 %
Autres	9	3 %

A. Fréquence globale de la résistance primaire (1971-1972)
B. Répartition des souches étudiées en fonction du sexe et de la nationalité des malades.

Tableau 4

Antibiotiques		Souches résistantes		
		N	%	
Un seul	I N H	4	1,5	5,6
	S M	8	3	
	1314	2	0,7	
	E M B	1	0,4	
2	I N H + S M	1	0,4	1,2
	S M + K	1	0,4	
	1314 + S M	1	0,4	
3	I N H + E M B + Rif	1	0,4	0,4

Tableau 5 : Répartition des résistances primaires

	Concentration mcg/ml	Nombre de souches	Concentration mcg/ml	Nombre de souches
ISONIAZIDE	0,35	2	1,45	4
STREPTOMYCINE	10	5	20	6
ETHAMBUTOL	5	1	10	1
RIFAMPICINE			10	1
ETHIONAMIDE	5	1	10	3
KANAMYCINE			50	1

Tableau 6 : Niveau des résistances

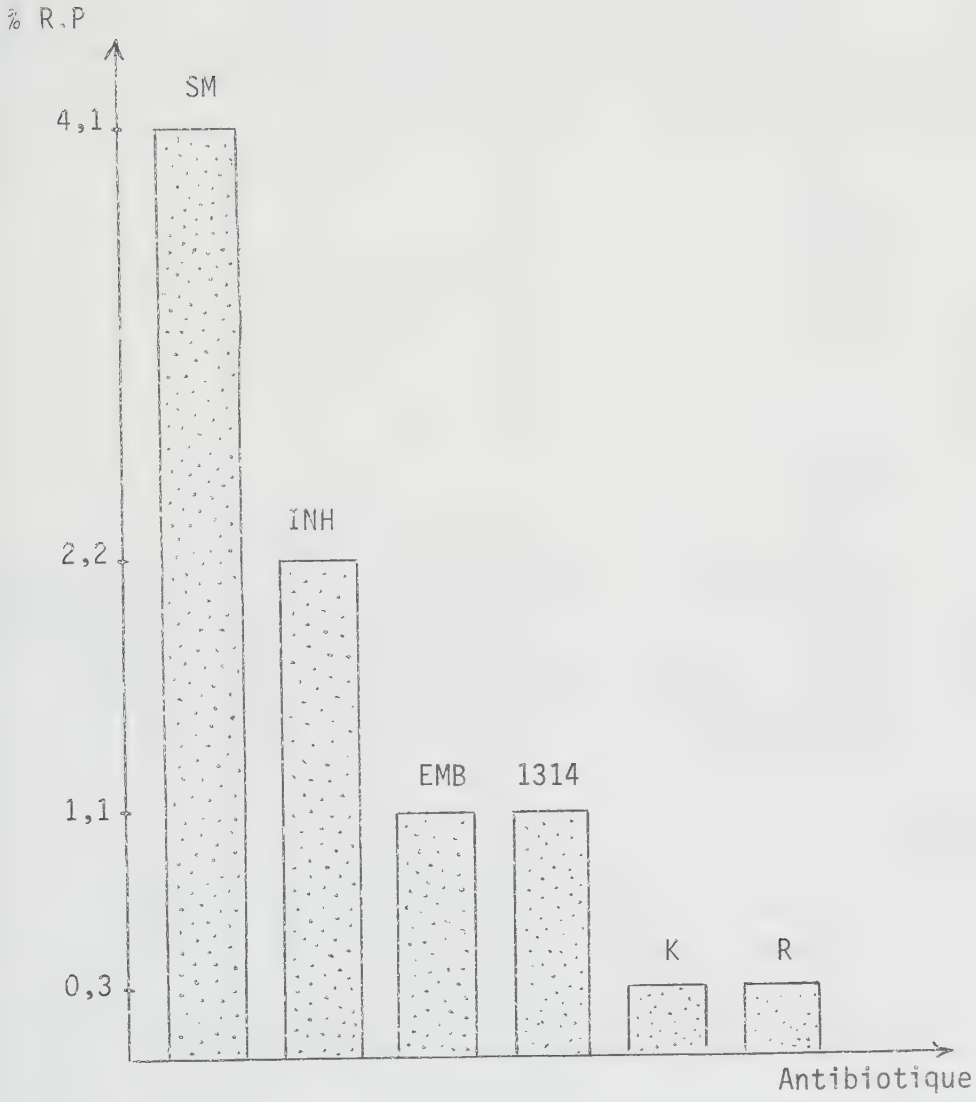

Tableau 7 : Répartition des résistances primaires

Localisation	Souches testées	Souches résistantes
Pulmonaire		
. Caverne = 0	162	9
. Caverne = 1	35	5
. Cavernes = 2	29	4
Extrapulmonaire		
. Méningée	9	0
. Urinaire	5	1
. Ganglionnaire	2	0
. Laryngée	2	0
. Ostéoarticulaire	1	0
. Péricardique	1	0
Néoplasmes		
. Pulmonaires	15	0
Extrapulmonaires	5	0

Tableau 8 : Variations en fonction de la localisation

Pays d'origine	Souches testées	Souches résistantes			
		N	%	INH-R	SM-R
France	192	9	4,6	3	3
Afrique du Nord	35	6	17,1	2	5
Espagne Portugal	30	4	13,3	1	3

Tableau 9 : Variations en fonction de la nationalité

Chapitre III

DISCUSSION

Le taux global de la résistance primaire est de 7,1 ; ce taux est inférieur au taux réel car il ne tient pas compte de la résistance à l'Acide para-amino-salycilique qui était de l'ordre de 1 % (27) lors de la dernière enquête.

Ce taux est comparable à celui obtenu par CANETTI sur les souches de notre région dans les trois enquêtes successives : (9) (11) (14)

- 11,8 % en 1964
- 7,5 % en 1967
- 9,4 % en 1970

I - INFLUENCE DE LA NATIONALITE

Si l'on tient compte de la nationalité, une nette différence apparaît :

- le taux de la résistance primaire pour les sujets Français est de 4,6 %, de 17,1 % pour les sujets originaires d'Afrique du Nord et de 13,3 % pour les sujets Espagnols et Portugais.

Des résultats analogues sont signalés par CANETTI (11) (14).

- 12,2 % pour les sujets originaires d'Afrique du Nord,
- 8,9 % chez les Français (Tableau 10).

Région	Fréquence totale	Français	Nord-Africains + Etrangers
ILE DE FRANCE	8	7,1	11,1
EST	7,6	6,9	12,4
NORD	12,6	12,4	14,3
SUD-OUEST	9,4	9,2	9,3
PARIS	11,6	10,2	14,3
CENTRE	10,1	8,5	10,4
OUEST	10,4	9,9	12,9
SUD-EST	12,1	10,6	15,1
FRANCE	9,7	9	12,9

Tableau 10 : Fréquence de la résistance primaire selon la région, compte tenu de la nationalité, d'après le Cerp. (III enquête)

MILLER et ses collaborateurs ont trouvé 14 % de résistance primaire chez des immigrants venus d'Europe, 11 % chez des immigrants pakistanais, et 3,6 % chez les Britanniques (57).

Pour des raisons multiples (difficulté de l'interrogatoire en particulier), il est possible que toutes les résistances trouvées chez les immigrants ne soient pas primaires. Cependant, la différence entre le taux de résistance chez les immigrants et les non immigrants est grande.

En France, il a été montré que les taux de résistance primaire chez les étudiants originaires d'Afrique du Nord, quelle que soit leur origine, Française ou Arabe, étaient identiques (11).

La comparaison du taux de la résistance primaire en France avec celui des autres pays montre que nous occupons une place défavorable parmi les pays développés (tableaux 11 et 12).

Une réserve doit être apportée en ce qui concerne la comparaison des résultats entre les différents pays, car les techniques utilisées ne sont pas les mêmes.

L'Australie (HOWELL, 46), la Grande-Bretagne (MILLER, 1966, 57), le Canada et les Etats Unis viennent en tête avec un taux inférieur à 6 %.

Pour les Etats Unis, le taux donné par HOBBY concerne un groupe de population bien particulier : les

anciens combattants du Viet-Nam ; d'autre part, le Public Health Service donne le taux de résistance primaire concernant les patients d'un groupe particulier d'Hôpitaux ; ainsi, CHAVES (22) pense que l'échantillonnage choisi n'est pas représentatif et ceci d'autant plus qu'aucun enfant n'y est inclus.

La France (tableau 12) se situe à un niveau voisin de celui de la Finlande, 10,2 %. Elle occupe une position défavorable parmi les pays développés et précède les pays en voie de développement, où les conditions socio-économiques sont moins bonnes, tels que l'Algérie, 14,8 % (LARBAOUI) (tableau 13), le Kenya, 20,1 % (29) et l'Inde, 22 % (tableau 14) (48 et 49).

II - Actuellement, l'explication de ces différents taux de résistance primaire semble être fournie par la notion d'endémie bacillaire ou encore de densité infectante. Pour CANETTI (10) :

"Le taux de la résistance primaire est un bon indice de l'endémie bacillaire d'un pays".

En effet, on admet généralement que la résistance primaire a pour origine la résistance acquise.

Or, quand la chimiothérapie antibacillaire est mauvaise, (ce qui est le cas dans les pays sous-développés, où l'on pratique une monochimiothérapie antituberculeuse, pour des raisons financières) le nombre de résistances acquises sera très grand, le risque de contamination par ces

Pays	Années	N. de souches testées	Frequence	Auteur
U.S.A.	1962-1970	7565	7,9	HOBBY (Vêt. Adm)
	1960-1961	428	16,4	CHASE (P.H.S. New-York)
	1961-1962	2400	4	P.H.S.
	1961-1964	101	10	STEINER (Pédiatrie New-York)
	1965-1968	103	14	"
Canada	1965	2064	4,9	ARMSTRONG
	1970	-	4,4	"
Brésil	1964-1967	3131	9,8	De FIGUEIREDO

Tableau 11 : Fréquence globale de résistance primaire.

Pays	Années	de souches testées	Fréquence	Auteur
France	1962-1964	2144	9,8	CANETTI (CERP.)
	1964-1966	3004	10,2	"
	1966-1970	6495	9,7	"
Grande-Bretagne	1965-1967	797	5,6	THOMAS (Birmingham)
	1956-1963	896	4,1	MILLER
	1955-1963	-	4,4	SPRINGETT
Italie	1966	-	13,2	NITTI
Finlande	1965	-	10,2	SELROOS

Tableau 12 : Fréquence globale de résistance primaire

Pays	Années	Fréquence	Auteur
Algérie	1963-1964	14,2	GROSSET
	1971	14,8	LARBAOUI
Maroc	1960-1961	16,6	CHICOU
Sénégal	1970	58	CHATAIGNEAU
Ghana	1961	23	BELL
Soudan	1964-1965	16	GRANDE
	1964-1965	28	CAVANAGH
Kenya	1964	14,7	EAST AFRICAN B.M.
	1968	20,1	BRITISH Med. R.C.

Tableau 13 : Fréquence globale de résistance primaire

Pays	Années	Nombre de souches	Fréq.	Auteur
Indes	1964-1965	1838	20,4	Indian Council of Medical Research
	1965-1967	851	22	"
Hong-Kong	1962	302	20	H.K. British Medical Council
Japon	1966	1320	8,5	Tuberculosis Research Committee
	1953-1964	38	15,8	Wakamatsu
Australie	1968	1150	3,8	Howells

Tableau 14 : Fréquence globale de résistance primaire

souches résistantes est lui-même important et le taux de résistance primaire sera élevé.

Un autre facteur intervient, celui-ci est d'ailleurs toujours lié aux conditions socio-économiques du pays considéré : de mauvaises conditions d'hygiène favorisent la contagion interhumaine.

Ces faits semblent satisfaisants pour expliquer les taux élevés de résistances primaires des pays en voie de développement, mais n'expliquent pas que la France ait un taux parmi les plus élevés des pays occidentaux. CANETTI et M. le LIRZIN (10) donnent l'explication suivante :

"En Grande-Bretagne et aux Etats-Unis, la lutte antituberculeuse est très efficace ; la transmission des souches bacillaires à des sujets sains y est tombée à un niveau bas, ce qui de toute évidence doit se répercuter sur le taux des souches transmises. En France, la qualité de la chimiothérapie antituberculeuse n'est probablement pas inférieure à celle appliquée en Grande-Bretagne et aux Etats Unis : c'est-à-dire que la proportion des tuberculoses donnant lieu du fait d'une erreur thérapeutique, au développement d'une résistance bacillaire en cours de traitement (résistance acquise) n'est probablement pas plus élevée. Mais la lutte antituberculeuse étant beaucoup moins efficace sur le plan épidémiologique, les transmissions bacillaires sont en France beaucoup plus nombreuses, ce qui favorise d'autant la transmission des souches résistantes apparues".

En résumé, dans les pays en voie de développement, le taux élevé de la résistance primaire est lié à la mauvaise qualité de la chimiothérapie antituberculeuse et aux mauvaises conditions d'hygiène.

En France, c'est l'inefficacité de la lutte antituberculeuse au point de vue épidémiologique qui est en cause.

En 1968, selon LOTTE (56), l'incidence de la tuberculose était de 74 pour 100 000 habitants, alors qu'en Grande-Bretagne, pour la même période, elle était de 27 pour 100 000 habitants et de 16 pour 100 000 habitants en Australie. Ces résultats concordent avec le taux de résistance primaire observé dans ces différents pays et confirment la valeur, au point de vue épidémiologique, du taux de la résistance primaire.

III - EVOLUTION DE LA RESISTANCE PRIMAIRE

Le taux de la résistance primaire a subi une variation au cours du temps, pour notre région :

- la résistance primaire a atteint un taux maximum aux environs de 1960, puis a régulièrement diminué jusqu'en 1972 (tableau 15).

La taille restreinte de l'échantillon peut en partie expliquer ces variations qui sont retrouvées, mais d'une manière plus atténuée dans les trois enquêtes du C.E.R.P. (9 - 11 - 14) au niveau des résultats régionaux.

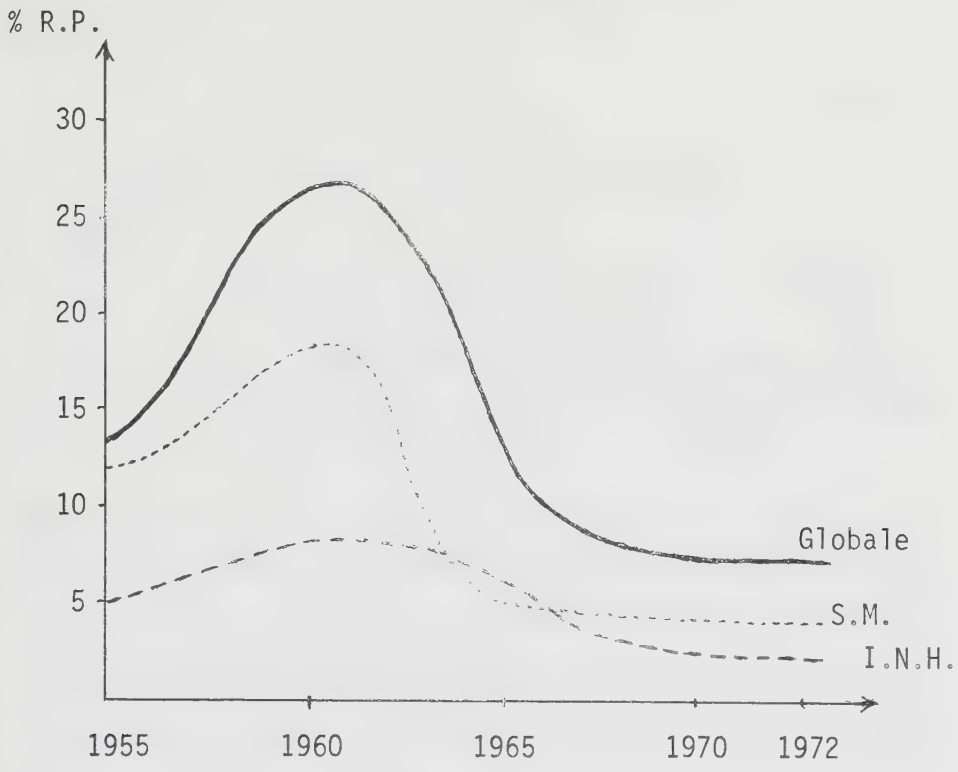

Tableau 15 : Evolution de la résistance primaire de 1955 à 1972.

Au contraire, ces variations du taux de la résistance primaire contrastent avec la régularité du taux global de résistance primaire de la France prise dans son ensemble.

CANETTI (10) pense que l'explication de la stabilité du taux de la résistance primaire est due au fait que "depuis que l'on surveille le taux de résistance primaire et jusqu'à tout récemment, les drogues employées dans le traitement de la tuberculose sont restées essentiellement les mêmes : Isoniazide, P.A.S., Streptomycine.

- La stabilité des taux de résistances primaires a été constatée aussi par différents auteurs dans leurs pays respectifs :

- En Angleterre, MILLER (57), pour la période s'étendant de 1957 à 1966 ;

- Aux U.S.A., CHAVES (22), pour la période s'étendant de 1952 à 1964, et HOBBY (1970).

IV - INFLUENCE DE L'AGE

L'enquête effectuée au C.H.U. n'a pas permis d'exploiter les observations concernant les enfants.

De nombreux auteurs ont constaté que la fréquence de la résistance primaire est plus élevée chez les sujets jeunes et les enfants. CANETTI et Coll. (16), le Tuberculosis Research Committee of Japan (37) ont relevé ces

différences du taux de la résistance primaire entre enfants ou sujets de 15 à 30 ans d'une part, et sujets de plus de 60 ans d'autre part.

CANETTI (11) précise d'ailleurs que "La décroissance régulière des taux selon l'âge est statistiquement très significative".

STEINER (67) trouve des résultats opposés :

- le taux de résistance primaire de la population d'enfants à laquelle il s'est intéressé, pratiquement égal à celui de la population d'adultes homologues.

- les types de résistances sont différents selon l'âge : dans la troisième enquête du C.E.R.P. (14), 5,1 % des sujets de 15 à 30 ans sont résistants à l'Isoniazide ; ce taux tombe à 2,9 % pour les sujets de plus de 60 ans. Il en est de même pour les résistances à plus d'un antituberculeux, ces différences intéressant surtout l'Isoniazide.

Ce phénomène s'explique si on admet que les sujets jeunes sont plus sensibles à l'infection tuberculeuse que les sujets âgés.

- Sur le plan épidémiologique, le groupe des malades jeunes, enfants en particulier, est particulièrement intéressant à surveiller lors des prochaines enquêtes.

V - NATURE DE LA RESISTANCE PRIMAIRE

A. Rappel génétique

Deux types de phénomènes génétiques sont

intéressants pour l'étude de la résistance primaire : la mutation d'une part, et les transferts génétiques d'autre part.

1. La mutation est un événement spontané entraînant une modification brutale d'un caractère héréditaire.

Elle se traduit par l'apparition au sein d'une population homogène, d'un mutant, c'est-à-dire, d'un individu différent, capable de transmettre à sa descendance le caractère qui le distingue du type sauvage. Les mutations ont plusieurs caractères particuliers :

- elles sont rares, le taux de mutation constant pour chaque mutation correspond à la probabilité que la mutation a d'apparaître dans une population bactérienne dans l'intervalle de temps compris entre deux divisions. On admet généralement que ce taux est de l'ordre de 10^{-7}.

- La mutation porte sur un seul caractère : la probabilité d'une double mutation est égal au produit des probabilités de chaque mutation.

Exemple : si pour une bactérie, la probabilité d'apparition de la résistance à la Streptomycine est de 10^{-7}, et si la probabilité de résistance à l'Isoniazide est de 10^{-7}, la probabilité pour qu'une cellule bactérienne soit à la fois résistante aux deux antibiotiques est de 10^{-14} ; ceci confirme l'intérêt des associations antibiotiques.

- La mutation peut se produire vers le

retour au type sauvage : on parle alors de mutation reverse.

Un autre caractère des mutations est leur spontanéité ; elles ne sont pas induites par l'agent sélecteur.

Trois types d'expériences permettent de le démontrer : il s'agit du test de fluctuation de Luria et Delbruck, le test de redistribution de Newcombe, et la méthode dite des "répliques" de Lederberg.

DAVID (32) a étudié, par la méthode de Luria et Delbruck, le taux de mutation d'une population bactérienne de Mycobacterium tuberculosis vis à vis de plusieurs antibiotiques

Il conclut que la résistance aux antibiotiques est due, pour le bacille tuberculeux, à des mutations qui apparaissent indépendamment de l'exposition de la culture du bacille à l'antibiotique.

Les différents taux de mutations déterminés par cet auteur sont :

- pour l'Isoniazide ..... $1,7 \times 10^{-8}$
- pour la Streptomycine ..... $2,95 \times 10^{-8}$
- pour la Rifampicine ..... $2,25 \times 10^{-10}$
- pour l'Ethambutol ..... $1,1 \times 10^{-7}$

2. Les transferts génétiques

Trois mécanismes de transfert génétique sont

actuellement connus chez les bactéries :

- la transformation
- la transduction
- la conjugaison

Seule la transduction sera développée car jusqu'à maintenant elle est le seul mode à avoir été mis en évidence (JONES et DAVID, 78) chez les Mycobactéries.

La transduction est un transfert génétique au cours duquel un ou plusieurs gènes sont transmis d'une bactérie donnatrice à une bactérie réceptrice par l'intermédiaire d'un bactériophage.

Il existe deux types de transduction :

- la transduction généralisée, non spécifique qui permet le transfert de n'importe quel fragment du chromosome bactérien.

Dans ce cas, les phages fragmentent le chromosome bactérien grâce à une nucléase. Pendant l'infection phagique un fragment de la bactérie donnatrice est incorporé dans la "tête" du phage.

Ce phage, en infectant une nouvelle cellule, transmettra le fragment de chromosome à la bactérie réceptrice qui pourra l'inclure dans son chromosome : c'est la transduction complète ; la bactérie transmettra à sa descendance le caractère transduit.

- Mais si le fragment chromosomique n'est pas

intégré dans le chromosome, la transduction est dite abortive et le fragment sera transmis à une seule cellule fille (à l'intérieur du cytoplasme).

Le deuxième type de transduction est appelé transduction restreinte spécifique, son mécanisme diffère du précédent.

Le D.N.A. phagique possède un site d'attache bien particulier au niveau du chromosome bactérien, toujours situé près d'un gène déterminé.

Après induction, le phage est libéré et peut amener avec lui le gène qu'il a "prélevé" sur le chromosome bactérien, et en infectant une nouvelle cellule il peut lui conférer le caractère transmis par le gène qu'il lui apporte.

JONES et DAVID (78) ont mis en évidence ce phénomène sur Mycobacterium A.T.C.C. 607.

La mutation chromosomique n'explique que 10 à 20 % des résistances aux antibiotiques.

La majorité des résistances est due à la présence chez les bactéries d'éléments d'A.D.N. extrachromosomiques appelés "plasmides", qui sont transmissibles d'une bactérie à l'autre par conjugaison ou par transduction.

Pour les mycobactéries, la résistance aux antibiotiques est vraisemblablement due surtout à un phénomène de mutation (DAVID, 32) ; seuls deux cas de transduction sont connus (34 et 78).

B. Résistance primaire à chacun des antibiotiques étudiés

1. La Streptomycine

La prédominance de la résistance à la Streptomycine seule (8 cas), soit presque la moitié de toutes les résistances observées dans cette enquête, est un phénomène mentionné par les auteurs, français (CANETTI, 14) et étrangers (MILLER) pour la Grande-Bretagne (2).

En résistance primaire, la résistance à la Streptomycine est isolée ; or en résistance acquise, la résistance à la Streptomycine seule est exceptionnelle aujourd'hui (CANETTI, Le LIRZIN, 10).

Pour expliquer ceci, plusieurs hypothèses ont été avancées :

a) L'administration de traitement associant de la Pénicilline et de la Streptomycine, pour des épisodes infectieux banaux, a été mis en cause. En effet, si le sujet traité est à ce moment-là porteur de lésions tuberculeuses d'une certaine richesse bacillaire, sa souche peut devenir résistante. En fait, de tels traitements sont courts et la résistance a peu de chances d'apparaître.

b) Une contamination ancienne remontant à la période 1946-1949, où seule la Streptomycine était utilisée, peut être invoquée. Ceci peut être valable pour les sujets d'un

certain âge, mais non pour les enfants.

c) La souche infectante pourrait être résistante à l'Isoniazide et à la Streptomycine, mais lors de la phase de multiplication dans l'organisme, la souche perdrait sa résistance à l'Isoniazide.

Trois sortes de faits viennent en faveur de cette hypothèse :

- Sur le plan clinique, STEWART en 1959 (63) montre que sur 62 malades dont les cultures étaient résistantes à l'Isoniazide 14 fois, il a été démontré un retour à la sensibilité après un arrêt de traitement au moins supérieur à 12 mois, le retour à la sensibilité est d'autant plus fréquent que le niveau de résistance était bas et que le temps écoulé depuis l'arrêt du traitement était long.

Le mécanisme du retour à la sensibilité in vivo n'est pas connu ; il pourrait être dû à une mutation réverse se produisant en l'absence de la drogue inductrice.

Pour expliquer le retour à la sensibilité, une autre hypothèse a été avancée : il existerait dans le poumon lors de l'arrêt du traitement quelques rares bacilles sensibles qui se développeraient après l'arrêt du traitement.

- Sur le plan expérimental, NOUFFLARD (61) a pu reproduire des réversions chez l'animal :

. Des cobayes ont été inoculés avec une souche hautement résistante à l'Isoniazide, mais de virulence réduite : les lésions pulmonaires étaient bénignes et ont

évolué vers la résolution. Un an plus tard, chez 16 cobayes, une récidive avait eu lieu, avec adénopathie dans la région satellite du point d'inoculation et une tuberculose systématique s'était développée tardivement chez plusieurs cobayes.

. Les lésions tuberculeuses ont été plus étendues chez les cobayes qui avaient reçu un traitement court (21 jours) par les corticoïdes, un an environ avant que ne se produise la récidive, mais surtout :

- les nombreuses cultures isolées à partir des lésions tuberculeuses n'ont jamais été identiques à la culture utilisée pour infecter les animaux : les souches possédaient toutes une catalase et aucune d'entre elles n'étaient hautement résistante à l'Isoniazide. Toutes les cultures comprenaient une grande majorité de bacilles d'une sensibilité tout à fait normale vis à vis de l'Isoniazide.

Toutefois, la proportion de bacilles hautement résistants à l'Isoniazide, présents dans la population bactérienne, était nettement plus élevée que ce n'est le cas pour une souche sauvage. Pour expliquer ce phénomène, on admet qu'il se produirait une mutation réverse en l'absence de l'agent inducteur.

Cette expérience peut se discuter, car en réalité il n'y a pas de marqueurs des populations bactériennes et il n'est pas possible d'affirmer qu'il n'y a pas eu une réinfection exogène.

- Enfin, in vitro, Le LIRZIN (54) a montré qu'il

existait assez fréquemment une diminution de la résistance au cours de passages in vitro.

d) Cependant, la résistance pourrait être due à une acquisition ; elle pourrait être due à un transfert plasmidique puisque la présence de facteurs de résistance à la Streptomycine a été démontrée par JONES et DAVID (78) : les auteurs mirent en évidence le fait que Mycobacterium smegmatis A.T.C.C. 607 présente deux formes de résistance au dihydrochlorure de streptomycine :

- une résistance génétiquement stable, qui n'est pas déterminée par l'inactivation d'un antibiotique ;

- une résistance génétiquement instable, déterminée par la synthèse d'un Enzyme inductible qui inactive l'antibiotique.

Cette deuxième forme de résistance est éliminée par l'action des ultra-violets, par un traitement par l'acriflavine et est transductible à haute fréquence par le phage D 29.

Les formes génétiquement instables de résistance proviennent vraisemblablement de déterminants génétiques extra-chromosomiques (R facteurs).

De plus, GELBART et JUHASZ (34) ont montré que des caractères biochimiques peuvent être transduits chez certaines Mycobactéries :

- la souche donneuse est Mycobacterium

phlei S.N. 109, sensible à la Streptomycine (Str s), et poussant sur le Xylose (Xyl +) ;

- la souche réceptrice est Mycobacterium phlei F 89, qui est Streptomycine résistante (Str r), et qui ne pousse pas sur le Xylose (Xyl -).

Le phage utilisé est le Mycobacterium phlei Bo 2 Le milieu sélectif contient de la Streptomycine.

Ces auteurs ont montré que le caractère (Xyl +) peut être transduit par le phage Bo 2, la transduction étant inhibée par un traitement à la Dnase, et que le pourcentage de colonies transduites était proportionnel entre certaines quantités à la proportion de phages employés pour la réaliser.

Enfin, pour MILLER, il y aurait une sélection lente due à la chimiothérapie des souches naturellement résistantes.

De toutes ces hypothèses, à l'heure actuelle, la plus vraisemblable pour expliquer l'existence de la résistance primaire à la Streptomycine est celle de la perte de la résistance à l'Isoniazide.

Toutefois, l'évolution de la résistance primaire dans les années à venir et des études génétiques complémentaires permettront de répondre à ces questions.

2. L'Isoniazide

La résistance à l'Isoniazide occupe la deuxième

place des résistances dans notre région.

Ce fait est confirmé par les différentes enquêtes en ce qui concerne les pays où la lutte contre la tuberculose est efficace.

Au contraire, pour les pays en voie de développement, la résistance primaire à l'Isoniazide occupe la première place. Ceci pouvant s'expliquer par le fait que pour des raisons économiques, les traitements par l'Isoniazide seuls sont la règle.

La résistance primaire à l'Isoniazide a un niveau inférieur à celui de la résistance acquise ; pour expliquer ceci, deux hypothèses sont avancées :

- il se produirait une chute du niveau de la résistance chez le sujet nouvellement infecté ; ceci a été expérimentalement prouvé chez le singe (51), mais aussi :

- la virulence des souches de bas niveau de résistance est beaucoup plus marquée que celle des souches de haut niveau de résistance.

GROSSET (36) a noté une grande différence entre les taux de résistance primaire lors de localisations pulmonaires et extra-pulmonaires ; ces différences portaient presque exclusivement sur la résistance à l'Isoniazide. Celle-ci est trois fois moins fréquente dans la tuberculose extra-pulmonaire que dans la tuberculose pulmonaire.

Selon cet auteur, la moindre virulence des souches isoniazido résistantes explique les faits observés.

3. La Rifampicine

La Rifampicine présente l'inconvénient d'être très rapidement inactivée quand elle est incorporée dans le milieu de Loweinstein Jensen.

NITTI (28) montre que si une concentration de 20 mcg/ml est réalisée dans un tube de milieu Loweinstein Jensen, ce milieu réduit par lui-même l'activité de la Rifampicine et la concentration biologique efficace chute à 8 mcg/ml ; après coagulation du milieu, cette concentration tombe à 4 mcg/ml.

La conservation à 4°C n'altère pas la Rifampicine puisqu'après 30 jours, la même concentration de 4 mcg/ml est retrouvée, par contre l'incubation à 37° altère la Rifampicine, après 10 jours la concentration tombe à 1,5 mcg/ml puis à 0,9 mcg/ml après 20 jours, et 0,4 mcg/ml au 30ème jour.

La technique préconisée par KARLSON est dans ce cas particulièrement intéressante, car :

"Sur le milieu de Herrold, l'activité du produit (la Rifampicine) paraissait bien mieux conservée que sur le milieu de Loweinstein ; toutes les souches que nous avons testées sont parfaitement sensibles à 0,05 mcg/ml de milieu ; cela s'explique par le fait que le milieu ne subit pas une cuisson à température élevée après incorporation de l'antibiotique ; en outre, la lecture au 14ème jour ne permet pas une baisse de l'activité de l'antibiotique provoquée par un long séjour à l'étuve". DELAUDE, (26).

Cependant, pour le même auteur (26), "la différence entre les souches résistantes et les souches sensibles est d'emblée très évidente" ; ceci est dû au fait que la résistance à la Rifampicine est une résistance à un seul échelon et qu'il n'existe pas de niveau de résistance intermédiaire. TSUKAMURA (74) a constaté le même phénomène.

La résistance primaire à la Rifampicine est rare, comme le montre la troisième enquête du C.E.R.P. ; ceci semble dû au fait que l'association de la Rifampicine à l'Isoniazide est très efficace.

4. L'Ethambutol

La résistance à l'Ethambutol est rare, comme le confirme la troisième enquête du C.E.R.P.

Ainsi, l'emploi habituel de la Rifampicine et de l'Ethambutol associé à l'Isoniazide est justifié pour le traitement d'attaque de la tuberculose ; d'après M. Le LIRZIN (53), il existe une chance sur 1000 pour qu'un malade n'ayant jamais été traité soit infecté par une souche résistante à deux de ces antibiotiques.

Chapitre IV

C O N C L U S I O N

Le taux global de la résistance primaire observé dans notre région est de 7,1 % ; ce taux très bas ne tient pas compte de la résistance primaire au P.A.S. qui est évalué à 1 % environ.

- 15 souches sur 19 sont résistantes à un seul antituberculeux
- 3 sont résistantes à deux antibiotiques
- une seule souche résiste à trois antibiotiques.

La résistance à la Streptomycine vient en tête des résistances avec 9 souches ; vient ensuite la résistance à l'Isoniazide.

La résistance à la Rifampicine est rare : un cas ; par contre, la résistance à l'Ethambutol est retrouvée deux fois.

Le taux de la résistance primaire chez les malades étrangers est supérieur au taux de la résistance primaire observée chez les Français.

-:-

Trois notions se dégagent de cette étude :

1. La résistance primaire est le reflet de l'endémie bacillaire, elle est conditionnée par l'efficacité de la chimiothérapie antibacillaire et par le niveau de la lutte antibacillaire (lutte épidémiologique). La résistance

primaire est donc un bon critère épidémiologique pour l'étude de la tuberculose.

2. Pour les pays développés, elle ne pose pas de problèmes majeurs ; par contre, pour les pays en voie de développement, elle pose un problème grave.

3. Les mécanismes d'apparition des souches de Mycobactéries résistantes aux antibiotiques ne sont pas encore affirmés avec certitude.

Les phénomènes de mutations semblent jouer le rôle principal, mais des phénomènes de transferts de résistances ont été démontrés expérimentalement.

° ° °

BIBLIOGRAPHIE

1. A. ANDREJW et RENARD

Différenciation des phosphates Acides des Mycobactéries. Ann. Inst. Past., 1968, 115, 343-349.

2. Z.M. BLACKLOCK, M.F. SUTTON

Primary drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in Queensland - Australia. Amer. Rev. Resp. Dis., 1965, 92, 970.

3. M. BARIETY, R. BONNIOT, G. BONNAUD, M. St PAUL

Revue de Tuberculose et Pneumologie.
Rev. Tuberc. et Pneumol., 1966, 30, 973-994.

4. G. CANETTI, S. FROMAN, P. HAUDUROY, M. LANGEROVA, G. MEISSNER, A. MITCHISON.

Informal meeting of advisers on Laboratory. Methods for the drug sensivity Resistance. Determination of Mycobacteria. Wld. Hlth. Org. Techn. Resp. Ser., 1961, 210, 1-34.

5. G. CANETTI, S. FROSMAN, J. GROSSET, P. HANDWAY, M.LANGEROVA, H.T. MALHER, G. MEISSNER, D. MITCHISON et L. SULA.
Bull. Wld. Hlth. Org., 1963, 29, 565-578.

6. G. CANETTI, J. GROSSET et N. RIST.

Technique du test de sensibilité de Mycobacterium tuberculosis aux médicaments antibacillaires par la méthode des proportions. Rev. Tuberc. (Paris), 1963, 27, 263-272.

7. G. CANETTI, J. GROSSET et A. CETRANGOLO, 1964.

Une simplification de la méthode des proportions pour tests de sensibilité du bacille tuberculeux : l'emploi de l'Anse de platine. Arch. Inst. Past. Algérie, 1964, 42, 14-37. Amer. Rev. Resp. Dis.

8. G. CANETTI, N. RIST et J. GROSSET

Primary drug resistance in tuberculosis.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1964, 90, 792.

9. G. CANETTI, B. KREISS, R. THIHIER, J.GROSSET et J.GLUSZYK

Fréquence et caractères de la résistance primaire dans 2144 cas de tuberculose pulmonaire non encore traitée provenant de diverses régions de France.
Rev. Tuberc. (Paris), 1964, 28, 1115.

10. G. CANETTI et M. Le LIRZIN

Aspects actuels de la résistance primaire du bacille tuberculeux. Path. Biol. 1967, 15, 1189-1195.

11. G. CANETTI, B. KREISS, R. THIHIER, Ph.GAY et M. Le LIRZIN

Données actuelles sur la résistance primaire dans la tuberculose de l'adulte en France, deuxième enquête du Centre d'Etudes sur la résistance primaire. Année 1965-1966. Rev. Tuberc. (Paris), 1967, 31, 433-474.

12. G. CANETTI, M. Le LIRZIN, G. POWEN, N. RIST, F. GRUMBACH

Some comparative Aspects of Rifampicine and I.N.H. Tubercle (Lond.), 1968, 49, 367-375.

13. G. CANETTI, W. FOX MALHER etc.

Advances in technic of testing Mycobacteries drug sensibility and the use of sensibility test in tuberculosis control programs. Bull. Wld. Hlth. Org., 1969, 41, 21-43.

14. G. CANETTI, M. Le LIRZIN, Ph. GAY, B. KREISS, J. GROSSET, R. THIHIER.

La résistance primaire dans la tuberculose pulmonaire de l'adulte en France. Troisième rapport du Centre d'Etudes sur la résistance primaire, 1966-1970.
Rev. Tuberc. (Paris), 1972, 36, 337-351.

15. G. CANETTI, F. GRUMBACH et M. Le LIRZIN

Caractère durable de la stérilisation de la tuberculose expérimentale de la souris par l'association Rifam. + I.N.H. Epreuve de la Cortisone.
Rev. Tuberc. (Paris), 1970, 34, 312-319.

16. G. CANETTI, Ph. GAY et M. Le LIRZIN

Trends in the prevalence of primary drug resistance in pulmonary tuberculosis in France from 1962 to 1970. National Suwey. Tubercle (Lond.), 1972, 53, 57-83.

17. G. CANETTI et J. GROSSET

Techniques et indications des examens bactériologiques en tuberculose. Editions de la Tourelle. Collection technique de base.

18. CARBONNIER Jacques

Les incidences pratiques de la culture du bacille de Koch dans la tuberculose pulmonaire.
Thèse Med. Toulouse, 1951.

19. CAMPAN Louis

Contribution à l'étude des tuberculoses pulmonaires à bacilles initialement résistants à la Streptomycine, au P.A.S. et à l'Isoniazide.
Thèse Med. Toulouse.

20. CHATAIGNEAU et M. CASTETS

Note sur les bacilles tuberculeux pluri résistants dans les pays en voie de développement, intérêt des tests de sensibilité aux associations d'antibiotiques.
Rev. Tuberc. Pneumol., 1970, 34, 454.

21. A.D. CHAVES, DANGLER, G. AHELESS, ROBINS et R.D.WIDELOHMS

The prevalence of drug resistant strains of Mycobacterium tuberculosis isolated from untreated patients in New York City during 1960. Amer. Rev. Resp. Dis., 1961, 5, 647.

22. A.D. CHAVES

Editorial primary drug resistance in tuberculosis in the U.S. Amer. rev. Resp. Dis., 1966, 89, 350-351.

23. F.M. COLLINS, G.B. MOUKANESS, K.MONTALBINE et M.M. SMITH

A comparison of the Steenken minima inhibitory

concentration and the Canetti proportion methods for the determination of levels of drug resistance in cultures of Mycobacterium tuberculosis. Amer. Rev. Resp. Dis., 1968, 98, 200.

24. M.L. COHN et C.L. DAVIS

Infectivity and pathogenicity of drug resistant strains of tubercle bacilli studied by aerogenic infections of Guinea pigs. Amer. Rev. Resp. Dis., 1970, 102, 97.

25. A. DELAUDE

Contribution à l'étude de bacilles tuberculeux résistants à la Streptomycine et au P.A.S.
Thèse Med. Toulouse, 1950.

26. A. DELAUDE

Rev. Tuberc. et Pneumol. 1969, 33bis, 115-321.

27. A. DELAUDE, J.MONNIER, J.L.ALBAREDE, R. BOURSE, Mme J.PUEL

La Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Rev. Tuberc. et Pneumol. 1969, 33bis, 155-162.

28. NITTI, A. NENNI, F. LODICE

La mesure de la sensibilité du bacille antituberculeux à la Rifampicine. Rev.Tuberc.et Pneumol., 1969, 33bis, 25-32.

29. EAST AFRICAN BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL

Tuberculosis in Kenya a follow up of a National-sampling survey of drug resistance and others factors. Tubercle (Lond.), 1970, 51, 2-21.

30. LECLERC Henri

Microbiologie. Ed. Doin Deren et Cie.

31. H.L. DAVID and NEWMAN

Some observations on the genetics of Isoniazide resistance in the tubercle bacilli.
Amer.Rev.Resp.Dis., 1971, 104.

32. H.L. DAVID

Fundaments of drug susceptibility testing in tuberculosis U.S. Departement of Health Education and welfare. Public Health Service.

33. FINK L.

Methods and difficulties of the resistance test with Rifampicine. Int. Symp. Rifampicine Respiration, 1971, 28, 40-43.

34. S.M. GELBART and S.E. JUHASZ

Genetic Transfer in Mycobacterium phlei.
J. Gen. Microbiol., 1970, 64, 253-254.

35. GRANDE R.A.

A survey of pulmonary tuberculosis in patients at Khartoum. Tubercle (Lond.), 1967, 48, 175-186.

36. J. GROSSET et M. BENHASSINE

La résistance du bacille tuberculeux aux antibiotiques dans les Hôpitaux d'Alger.
Rev.Tuberc.et Pneumol., 1967, 31, 475-490.

37. HARAMICHI UKA TUBERCULOSIS RESEARCH COMMITTEE

Primary resistance to the major antituberculosis drugs in Japan. Tubercle (Lond.), 1970, 51, 152.

38. G.L. HOBBY

A continuing study of primary drug resistance in tuberculosis in a veteran pupulation within the United states. Amer. Rev. Resp. Dis , 1964, 89, 337-349.

39. G.L. HOBBY

Vitroactivity of Rifampicin organist the $H_{37}R_V$ strains of Mycobacterium tuberculosis.
Amer.Rev.Resp., 1969, 99, 453.

40. G.L. HOBBY et P. JOHNSON

Primary drug resistance a continuing study of

tubercle bacilli in a veteran population Within the United States, initial observation on the incidence of resistance to Rifampicin and Ethambutol.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1969, 99, 777.

41. G.L. HOBBY, P. JOHNSON and V. BAYTAR PAPIRNYIK

Primary drug resistance. A continuing study of drug resistance in tuberculosis in a veteran population within the United States. (Sept. 1965 à Sept. 1969).
Amer. Rev. Resp. Dis., 1970, 102, 347-355.

42. G.L. HOBBY et T.F. LENERT, 1970

The action of Rifampicin alone and in combination with other antituberculous drug.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1970, 99, 462.

43. K.T. HOLLAND and C. RATLEDGE

A procedure for selecting and isolating specific auxotrophic mutants of Mycobacterium smegmatis.
J. Gen. Microbiol., 1971, 66, 115-118

44. N.H. HORNE

Drug resistant tuberculosis a Review of the world situation Tubercle suppl.

45. HONG KONG BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL (Lond.)

Drug resistance survey. Tubercle (Lond.), 1964, 45, 77.

46. G. HOWELLS

Primary drug resistance in Australia in 1968.
Tubercle Lond., 1969, 50, 344-349

47. M. HUET, N. RIST, G. BOUBE et D. POTIER

Etude Bactériologique de la tuberculose au Cameroun. Rev. Tub. Pneumol., 1971, 35, 413-426.

48. INDIAN COUNCIL OF MEDICAL RESEARCH

Part. 1 : Prevalence of drug resistance in patients

with pulmonary tuberculosis presenting for the first time with symptoms at chest clinics in India.
Ind. Jour. Med. Res., 1968, 56, 1617-1630.

49. Part. II : 1969, 57, 823-834.

50. G. KARLSON, A. DELAUDE, NEEDHAM

Emploi de la gelose au jaune d'oeuf pour la mise en évidence du bacille tuberculeux résistant à la Streptomycine et à l'acide para amino salicylique.
Ann. Inst. Pasteur, 1950, 78, 104.

51. J.L. LEAT and J. MARHIS

Improvement of drug sensitivity tests on tubercle bacilli. Tubercle (Lond), 1970, 51, 68-75.

52. M.J. LEFFORD and D.A. MITCHISON

Bacteriological aspets of the second National survey of primary drug resistance in pulmonary tuberculosis.
Tubercle (Lond.), 1966, 47, 109.

53. LEFFORD J.M.

The ethionamid sensitivity of British pretreatment strains of Mycobacterium tuberculosis.
Tubercle Lond., 1966, 47, 198-206.

54. M. Le LIRZIN

Evolution de la résistance du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires au cours du passage in vitro.
Rev. Tuberc. (Paris), 1969, 33, 349-380.

55. M. Le LIRZIN et V. DJUROVIC

Etude sur milieu Loweinstein Jensen de la composition de souches sauvages de Mycobacterium tuberculosis en variant résistants à la Rifampicine et en variant résistants à l'Ethambutol.
Ann. Inst. Pasteur, 1971, 120; 531-548.

56. LOTTE A. et PERDRIZET S

Morbidité par tuberculose en France et dans

d'autres pays Européens. Analyse des statistiques des Services sanitaires.
Bull. Inst. Nat. Santé Rech. Med., 1971, 26, 601-742.

57. A.B. MILLER, R. TALL, W. FOX, M.J. LEFFORD, D.A.MITCHISON

Primary drug resistance in pulmonary tuberculosis in Great Britain. Second National Survey. Tubercle (Lond.), 1966, 47, 92-108.

58. V. MONTALBINE, F.M. COLLINS, B. DOSTER

Drug resistance in Mycobacterium cultures determined by the Steenken MIC and the Canetti Proportion tests.
Int. J. Clin. Pharmacol., 1970, 3, 78-80.

59. V. MONTALBINE et F.M. COLLINS

Determination of drug resistance of Mycobacterium tuberculosis cultures Appl. Microbiol., 1971, 21, 732-738.

60. MONTEIL Colette

Etude de la sensibilité du bacille tuberculeux aux antibiotiques de relais sur le milieu de Herrold.
Thèse Med. Toulouse.

61. A. NOUFFLARD,Guy LOE et Solange BERTEAUX

Late emergence of Isoniazid susceptible organism in Guinea pigs Challenge with homogeons Isoniazid resistant strains of Mycobacterium tuberculosis.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1966, 94, 540-552.

62. M.M.Y. de RAUTLIN de la ROY et Coll.

Sensibilité de 457 souches de Mycobacterium tuberculosis isolées au C.H.R. de Poitiers, de 1967 à 1970.
Bordeaux Médical, 1971, 4.

63. SCHMIDT L.H., GROVER A.A., HOFFMAN R. , RHEM J. SULLIVAN R.

The emergence of isoniazid resistant strains .
17th Conf. Chemother. Tuberc. Veterans adm. Washington, 1958- 264.

64. STATES PUBLIC HEALTH SERVICE

Prevalence of drug resistance in previously untreated patients. Amer. Rev. Resp. Dis., 1964, 89, 327-336.

65. SOULA Annie, née DUBIE

Culture des bacilles de Koch et tuberculose pulmonaire. Thèse Med. Toulouse, 1954.

66. V.H. SPRINGETT

Tuberculosis Epidemiology in England and Wales. Brit. Med. J., 1972, 12, 422-428.

67. M. STEINER, Ph. STEINER et H. SCHMIDT

Primary drug resistant tuberculosis in children. A continuing study of the incidence of Disease caused by primary drug resistant organism in children observed between the years 1965 and 1968 at the King Country. Medical Center Brooklin, 1968, 98, 201-209.

68. M. STEINER, P. STEINER, H SCHMIDT

Primary drug resistant tuberculosis in children. A continuing study of the incidence of disease caused by primary drug resistant organism in children observed between the years 1965 and 1968 at the King Country. Amer. Rev. Resp. Dis., 1970, 102, 75-82.

69. Sheila M. STEWART

Varied degree of I.N.H. resistance within strains of tubercle bacilli from sputum and pulmonary cavities. Amer. Rev. Resp. Dis., 1956, 73, 390-405.

70. Sheila M. STEWART

Reversion to drug sensitivity in tubercle bacilli. Tubercle (Lond.), 1966, 47, 190-197.

71. TACQUET B., DEVULDER et J. DELRUYNE

Le diagnostic bactériologique de la tuberculose initiale. Lille Médical, 3ème série, 1971, XVI.

72. H.E. THOMAS

The Birmingham tuberculosis drug resistance register. Tubercle, 1972, 53, 1956-1970.

73. TISON et CARBONNELLE

Edition Crouon et Roger
Recherche isolément et étude du bacille tuberculeux et des autres Mycobactéries en pratique courante.

74. TSUKAMURA M.

Permeability of tuberculosis cavities to antituberculosis drugs.
Tubercle (Lond.), 1972, 53, 47-52.

75. F.W. TURNBULL and Sh. M. STEWART

Studies on the distribution of drug resistance tubercle bacilli within the Long.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1956, 73, 406-421.

76. C.A.E.G. de Ville, de GOYET et KLEEBERG

Technical and bacteriological aspects of a continuous survey of drug resistance in tuberculosis in South Africa.
Tubercle (Lond.), 1972, 53, 9-26.

77. WAKAMATSU, HARUMITI, H. KUMABE, A. NOBAYASHI

The trend tuberculosis in Japan during the period 1953-1964. Bull. Wld.Hlth Org., 1969, 41, 115-136.

78. W.D. JONES, H.L. DAVID

Preliminary observations on the occurence of a Streptomycin R. factor in Mycobacterium Smegmatis ATCC 607.
Amer. Rev. Resp. Dis. Tubercle (Lond.), 1972, 53, 35-42.

79. F.G. WINDER, P.B. COLLINS

Inhibition by Isoniazid of synthesis of Mycolic Acids in Mycobacterium tuberculosis.
J. Gen. Microbiol., 1970, 63, 41-48.

° °

°

Vu le President du Jury: A. DELAUDE

Vu et permis d'imprimer Le President de l'Université:
L. LARENG

TOULOUSE le 9 Juillet 1973